

**MÉTODO DE PURIFICACIÓN DE DIACEREINA CRUDA POR LA VÍA
DEL TOLUENO**

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN:** Esta invención se relaciona con métodos de purificación de sustancias insolubles o poco solubles en agua que van a utilizarse como compuesto activo de un medicamento, particularmente, se refiere a la purificación de diacereina.

10 **ANTECEDENTES:** Las antraquinonas y sus derivados son útiles en el tratamiento de los síntomas de la artritis, en particular las 1,8-dihidroxi y 1,8-diacetoxiantraquinonas, especialmente la 1,8-diacetoxi-3-carboxiantraquinona, conocida como diacereina.

15 Estos compuestos tienen el inconveniente de que no son solubles en agua o son muy poco solubles y por lo tanto no se pueden purificar fácilmente, por lo cual se han propuesto varios métodos de purificación con el fin de 20 obtener un producto puro y soluble en agua.

La síntesis de la diacereina se realiza por la vía de la oxidación de aloe-emodina con cromo hexavalente según "Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, 25 Anwendungen", George Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1982-1987; o del triacil aloe-emodina, obtenido por acetilación de aloe-emodina.

La patente europea EP 928 781 B1, otorgada a Laboratoire Medidom S. A., el 27 de marzo de 2002, 30 intitulada "Proceso para la preparación de reinas y sus diacilo derivados", protege un proceso que incluye tolueno para la purificación de, en este caso, triacetil aloe-emodina.

La triacetil aloe-emodina químicamente difiere de la diacereina en que presenta un hidroxilo en lugar del carboxilo de la diacereina. En la patente EP 928 781 B1 la aloe-emodina se obtiene por síntesis con un ácido férrico, por ejemplo FeCl₃, el cual es un método diferente a la síntesis con cromo VI, además la triacetil aloe-emodina es un intermediario en la síntesis de diacereina. El método de la presente invención se emplea para purificar diacereina.

10

En la mencionada patente europea la triacetil aloe-emodina se purifica por cristalización empleando tolueno solo o mezclado con metanol que se calienta hasta alcanzar disolución total y se deja enfriar hasta que precipite, posteriormente se cristaliza por segunda vez con una mezcla de tolueno/metanol, se calienta y se deja enfriar hasta que cristalice.

El primer inconveniente de este método es la disolución del compuesto activo directamente en tolueno, esto significa, el empleo del tolueno en la triacetil aloe-emodina sólida, lo cual no permite que la extracción sea eficaz. Por otro lado, se realizan únicamente dos extracciones.

25 El problema técnico está en que, por el método de síntesis por la vía del cromo VI, la diacereina se contamina principalmente con cromo y con los métodos actuales para purificarla se elimina una cantidad del cromo y otra cantidad del metal queda atrapado en los 30 cristales de diacereina. El cromo es contaminante para el medio ambiente y es tóxico para los seres vivos, incluyendo al hombre. Por lo tanto se requiere de un

método de purificación que proporcione diacereina con alto grado de pureza y alta solubilidad en agua.

La solicitud internacional número PCT/EP01/06019,
5 número internacional de publicación WO 01/96276 A1, intitulada "Un proceso para la purificación de diacereina", solicitada por SYNTESCO SPA y publicada el 20 de diciembre de 2001, reivindica un proceso para purificar diacereina, en el cual la diacereina cruda se
10 disuelve en anhídrido acético/ácido acético o anhídrido acético sólo en caliente, se le agrega ácido etilendiamintetraacético (EDTA), para remover el cromo liberado de la síntesis de diacereina, el filtrado se realiza en caliente y posteriormente se deja enfriar y
15 la diacereina se cristaliza. Según esta solicitud de patente se obtiene el producto con pureza de 99.8%, menos de 70 ppm de aloe-emodina y menos de 15 ppm de cromo, analizado por absorción atómica.

20 El método descrito en la solicitud de patente WO 01/96276 presenta los inconvenientes de que si la diacereina disuelta en caliente junto con el EDTA se filtran en caliente, el EDTA también arrastra diacereina, con lo cual se disminuye el rendimiento
25 total, por otra parte si el filtrado se realiza una sola vez, al final queda una cantidad de aloe-emodina de hasta 70 ppm.

La solicitud internacional número PCT/EP00/03691,
30 número internacional de publicación WO 00/68179 A1, intitulada "Un proceso para la purificación de diacereina", solicitada por SYNTESCO SPA y publicada el 16 de noviembre de 2000, reivindica un proceso para

purificar diacereina. La primera parte de este proceso es muy parecido a la solicitud anteriormente referida; la diacereina cruda se disuelve en una mezcla de anhídrido acético/ácido acético caliente o únicamente 5 anhídrido acético caliente, se le agrega EDTA, para remover el cromo, se filtra en caliente y posteriormente se deja enfriar, se filtra o se centrífuga. En la segunda parte del proceso, el filtrado se lava con ácido acético y posteriormente con 10 agua, se le agrega trietilamina disuelta en acetona y se precipita con ácido fosfórico en solución acuosa al 4 a 8%, se lava con agua y se seca. Según esta solicitud de patente se obtiene diacereina con rendimiento de 80 a 90%, con pureza mínima de 99.7%, 15 alo-e-emodina menor a 70 ppm y menos de 15 ppm de cromo.

En la invención de la presente solicitud, a diferencia de las solicitudes internacionales WO 01/96276 y WO 00/68179, no se utiliza EDTA, se obtiene diacereina con 20 rendimiento peso/peso de 90 a 93%, pureza promedio de 99.17%, 7 a 10 ppm de alo-e-emodina y 20 a 25 ppm de cromo, lo cual es una ventaja sobre el estado de la técnica.

25 La patente europea EP 754 173 B1 que maduró de la solicitud internacional número PCT/IB96/00093, número internacional de publicación WO 96/24572 A1, intitulada "Proceso de purificación de diacereina", solicitada por STEBA BEHEER B.V. y publicada el 14 de abril de 1999, 30 reivindica un proceso para purificar diacereina que consiste en suspender la diacereina cruda en un disolvente orgánico y agua, el disolvente puede ser acetona, metiletilectona, etanol o dimetilacetamida; se

obtiene una disolución al agregar una amina terciaria, posteriormente la diacereina se precipita como sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, finalmente se disuelve en agua, para obtener la diacereina en medio 5 ácido. Sin embargo, disolver la sal de diacereina en agua previo a la acidificación, genera desacetilación parcial con la consecuente formación de impurezas que ocasionan pérdida de la cantidad final del producto de aproximadamente 0.5 a 5%, estadísticamente equivale a 10 una pérdida del 2%.

Por otra parte, se sabe que la protección de grupos hidroxi por acetilación es reversible, la hidrólisis se realiza aún en medios ligeramente ácidos o básicos. La 15 diacereina permanece estable cuando pasa de neutralidad a acidez, pero se desacetila rápidamente aún en medio ligeramente básico y la basicidad producida por la sal sódica de diacereína es suficiente para generar hidrólisis, de esta manera, cualquier acetilación 20 posterior es compleja, incompleta y ocasiona pérdida del producto.

La diferencia fundamental entre el método de la patente europea EP 754 173 B1 y el de la presente invención, es 25 que en el primero la diacereina se precipita de la sal sódica con los inconvenientes arriba señalados, mientras que el método de la invención la diacereina se purifica por disolución y precipitación repetida.

30 La solicitud internacional PCT/EP98/03221, número de publicación WO 98/56750, publicada el 17 de diciembre de 1998, reivindica un método para obtener y para purificar diacereina que incluye las etapas de:

- a) acetilación de aloina para dar acetil-barbaloina
- b) oxidación de acetil-barbaloina para dar diacereina cruda
- 5 c) salificación de la diacereina cruda con una amina orgánica en solución acuosa o acetónica/acuosa
- d) precipitación de la sal alcalina por la adición de una sal alcalina de un ácido orgánico y
- 10 tratamiento con un ácido diluido para dar diacereina ácida

El inconveniente de esta técnica está en que posterior a la salificación se precipita el producto, lo cual no permite separar el cromo formado en la síntesis, además, es aplicable lo mencionado arriba respecto a la acetilación y la hidrólisis básica y ácida. La técnica de la presente invención permite eliminar el cromo y la aloe-emodina al realizar diluciones y precipitaciones

20 de la diacereina.

OBJETIVOS DE LA INVENCIÓN:

- 1- Proporcionar un método para purificar diacereina con un alto grado de pureza.
- 2- Proporcionar un método para purificar diacereina y obtenerla con una pureza promedio de 99.17%.
- 3- Proporcionar un método para disminuir la concentración de aloe-emodina a máximo 10 ppm
- 30 4- Proporcionar un método para disminuir la concentración de cromo a máximo 25 ppm.

5- Proporcionar un método en el cual después de la purificación se pueda obtener diacereina con 90 a 93% de rendimiento en peso.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno consta de las siguientes etapas:

10

Etapas del método de purificación:

- a) La diacereina cruda se disuelve en acetona/agua
- b) Se ajusta el pH con una amina terciaria en acetona
- 15 c) Se agita durante alrededor de seis horas
- d) Se le agrega un disolvente orgánico inmiscible en agua y se agita
- e) Se separa la fase del disolvente orgánico de la de acetona/agua
- 20 f) Se repite la extracción con el disolvente orgánico inmiscible en agua de 5 a alrededor de 15 veces y en cada ocasión se separa la fase orgánica de la fase acetona/agua
- g) La fase orgánica se separa continuamente y la diacereina se cristaliza de la fase acetona/agua al cambiar el pH de neutro a ácido con un ácido fuerte
- 25 h) El producto cristalizado se centrifuga o se filtra, se lava con agua y se seca

30

La diacereina cruda obtenida por acetilación y oxidación crómica se disuelve húmeda en una mezcla acetona/agua 1/1, en alrededor de 13 volúmenes de

mezcla respecto a la diacereina seca, se ajusta el pH de alrededor de 6.6 a 7.2, preferentemente de 7.0 a 7.2 con una solución de una amina terciaria en acetona y en alrededor de seis horas se obtiene una disolución completa, como amina terciaria se puede emplear alguna trialquilamina con grupos alquilo de C1-4, preferentemente del grupo trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, metildietilamina, dietilpropilamina, de las cuales se prefiere trietilamina.

10

Una vez que la diacereina está completamente disuelta, se purifica por medio de extracción orgánica con un disolvente inmiscible en agua, el cual se escoge del grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, isobutilacetato y etil acetato, de los cuales se prefiere el tolueno.

Al utilizar el disolvente orgánico inmiscible en agua cuando la diacereina está completamente disuelta en la mezcla de amina terciaria/acetona se favorece la extracción de la diacereina y se evita el inconveniente de la disolución del compuesto activo directamente en el disolvente orgánico; esto significa que por ejemplo, si se selecciona tolueno, el empleo del tolueno en una diacereina sólida no permite que la extracción sea eficaz, una cantidad apreciable de los contaminantes no se disuelve en el tolueno y queda atrapada en los cristales de la diacereina.

30 Sorpresivamente se encontró que mayor número de extracciones libera mayor cantidad de cromo, aloe-emodina y otras impurezas atrapadas en el cristal de

diacereina y, por lo tanto, se obtiene una diacereina con mayor grado de pureza.

Para realizar la extracción de diacereina con tolueno,
5 se agrega a la disolución 1.6 volúmenes de tolueno respecto a la diacereina seca, se agita y se separa la fase de tolueno de la solución acetona/agua, se realizan de 5 a alrededor de 15 extracciones repetidas con la misma cantidad de tolueno y la misma relación de
10 tolueno y diacereina seca, preferiblemente un mínimo de 10 extracciones repetidas, se ha visto sorpresivamente que mientras más extracciones se realizan con tolueno, se obtiene un producto con mayor pureza y, por lo tanto, con menor concentración de contaminantes.

15

Después de por lo menos 10 extracciones con tolueno, preferentemente 15 extracciones, la diacereina se cristaliza en agua a un pH entre alrededor de 2.5 y alrededor de 3.0 con un ácido fuerte como ácido
20 sulfúrico, clorhídrico o fosfórico, se prefiere ácido fosfórico al 80%. Se centrífuga o se filtra, se lava con agua y se seca.

En este método la extracción es líquido/líquido, lo
25 cual es más eficiente que una extracción líquido/sólido, por eso es importante diluir la diacereina antes de agregarle el disolvente orgánico, en lugar de disolver la diacereina directamente en el disolvente orgánico.

30

Las sales alcalinas de diacereina son insolubles en la mezcla acetona/agua. La sal alcalina de trietilamina es insoluble o parcialmente soluble en agua, mientras que

en la mezcla acetona/agua se disuelve fácilmente. Esta es la razón por la cual se disuelve la sal de trietilamina en acetona/agua y después la diacereina en esta disolución, sin este paso no se puede garantizar 5 un buen rendimiento de diacereina, ni un alto grado de pureza.

Una de las impurezas más importantes encontradas en la diacereina cruda después de la oxidación crómica es la 10 aloe-emodina, es una molécula similar a la diacereina, la diferencia radica en el grupo alcohólico, en lugar del grupo carboxílico, en la práctica es una oxidación incompleta del grupo alcohólico.

15 Otra impureza importante es el cromo, se encuentra conjugado a la diacereina o libre como sal de cromo (III), la diacereina forma complejos con algunos metales como Mg, Ca, Fe, Cr, etc.

20 La diacereina como sal de una amina terciaria disuelta en el medio adecuado, permite extraer las impurezas del cristal de diacereina y las impurezas presentes en la disolución antes de que se formen los cristales, para que no sean atrapadas por ellos, así como las impurezas 25 no salificables tales como la aloe-emodina. La diacereina conjugada al cromo y al cromo (III) pasa fácilmente al disolvente de extracción que también extrae gran parte de la acetona presente en la mezcla de disolución.

30 La continua extracción repetida varias veces por parte del disolvente no mezclado, permite que las impurezas

que pasen en este disolvente sean eliminadas por separación del mismo de la fase acuosa.

5 Parte de la diacereina pasa por el disolvente separado, y puede ser recuperada fácilmente variando el pH de neutro a ácido con un ácido fuerte, agregado en el mismo disolvente.

10 Por este método, generalmente se obtiene después de la purificación un rendimiento en peso/peso del 90 a 93%, con un contenido de aloe-emodina entre 7 y 10 ppm y entre 20 y 25 ppm de cromo.

15 Este procedimiento puede repetirse o aumentar el número de extracciones para disminuir aún más el contenido de impurezas.

EJEMPLO 1

20 100 kg de diacereina cruda húmeda (equivalen a 62 kg de diacereina seca), se disuelven a pH 7.0-7.2 máximo, en una mezcla de 375.8 kg de agua y 441.2 kg de acetona, se emplean 16.33 kg de trietilamina disuelta en 186.2 kg de acetona, a una temperatura entre 23°C y 25°C y 25 durante 6-8 horas.

Cuando la diacereina se ha disuelto completamente, se realizan 10 extracciones con 100 litros de tolueno, empleando 10 litros en cada extracción. Posteriormente, 30 la fase acuosa se lleva a un pH alrededor de 2.8 con ácido fosfórico al 80% y se obtiene un rendimiento de 91% a 92.5% peso/peso, 8 ppm de aloe-emodina, 23 ppm de cromo, pureza de 99.24% y título de 98.55%.

Ejemplo 2

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros
5 de isobutil acetato empleando 10 litros en cada extracción, después de la cristalización a pH alrededor de 2.5, utilizando ácido sulfúrico al 10 %, se obtiene un rendimiento del 92-93% peso/peso, 9 ppm de aloe-emodina, 23 ppm de cromo, pureza de 99.24% y título de
10 98.55%.

Ejemplo 3

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros
15 de xileno empleando 10 litros en cada extracción, después de la cristalización a pH alrededor de 3.0 utilizando ácido fosfórico al 30 %, se obtiene un rendimiento del 90-92% peso/peso, 8 ppm de aloe-emodina, 24 ppm de cromo, pureza de 98.76% y título de
20 98.99%.

Ejemplo 4

25 En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros de tolueno empleando 10 litros en cada extracción, después de la cristalización a pH alrededor de 2.8 utilizando ácido sulfúrico al 10 %, se obtiene un
30 rendimiento del 90-93% peso/peso, 7 ppm de aloe-emodina, 20 ppm de cromo, pureza de 99.31% y título de 99.44%.

Ejemplo 5

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros
5 de xileno empleando 10 litros en cada extracción, después de la cristalización a pH alrededor de 2.7 utilizando ácido sulfúrico al 10 %, se obtiene un rendimiento del 91-93% peso/peso, 7 ppm de aloe-emodina, 21 ppm de cromo, pureza de 99.31% y título de
10 99.44%.

Ejemplo 6

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la
15 disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros de etil acetato empleando 10 litros en cada extracción, después de la cristalización a pH alrededor de 2.2 utilizando ácido fosfórico al 80 %, se obtiene un rendimiento del 88-90% peso/peso, 10 ppm de aloe-emodina, 25 ppm de cromo, pureza de 99.16% y título de
20 98.96%.

REIVINDICACIONES

1- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, caracterizado porque se realiza en las siguientes etapas:

5 a) La diacereina cruda se disuelve en acetona/agua,

10 b) Se ajusta el pH con una amina terciaria en acetona,

15 c) Se agita durante alrededor de seis horas,

15 d) Se agrega un disolvente orgánico inmiscible en agua y se agita,

20 e) Se separa la fase del disolvente orgánico del acetona/agua,

20 f) Se repite la extracción con el disolvente orgánico inmiscible en agua de 5 a alrededor de 15 veces y en cada ocasión se separa la fase orgánica de la fase acetona/agua,

25 g) La diacereina se cristaliza de la fase acetona/agua al cambiar el pH de neutro a ácido con un ácido fuerte,

25 h) El producto cristalizado se centrífuga o se filtra, se lava con agua y se seca.

2- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa a), la diacereina cruda se disuelve húmeda en una mezcla acetona/agua 1/1, en alrededor de 13 volúmenes de mezcla respecto a

la diacereina seca y se agita hasta disolución total.

3- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 2, caracterizado porque en la etapa b), se ajusta el pH entre 6.6 y 7.2, preferentemente de 7.0 a 7.2 con una solución de una amina terciaria en acetona.

10 4- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 3, caracterizado porque como amina terciaria se puede emplear alguna trialquilamina con grupos alquilo de C1-4, preferentemente del grupo trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, metildietilamina, dietilpropilamina, de las cuales se prefiere trietilamina.

15 5- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 2, caracterizado porque en la etapa c), se deja alrededor de seis horas en agitación para que la diacereina se disuelva completamente.

20 6- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa d), una vez que la diacereina está completamente disuelta, se purifica por medio de extracción orgánica con un disolvente

inmiscible en agua, el cual se escoge del grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, isobutilacetato y etil acetato, de los cuales se prefiere el tolueno.

5 7- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa e), se realiza la extracción de

10 diacereina con el disolvente orgánico inmiscible en agua, se agrega a la disolución 1.6 volúmenes del disolvente orgánico inmiscible en agua respecto a la diacereina seca, se agita y se separa la fase orgánica de la solución acetona/agua, se realizan de 5 a alrededor de 15 extracciones repetidas (etapa f), con la misma cantidad del disolvente orgánico inmiscible en agua y la misma relación de éste y diacereina seca.

15 8- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 7, caracterizado porque se prefieren un mínimo de 10 extracciones repetidas.

20 9- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 7, caracterizado porque preferentemente se realizan alrededor de 15 extracciones con el disolvente orgánico.

25 10- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por

acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa g), después de por lo menos 10 extracciones con el disolvente orgánico inmiscible en agua, la diacereina se cristaliza en agua a un pH entre alrededor de 2.5 y alrededor de 3.0 con un ácido fuerte como ácido sulfúrico, clorhídrico o fosfórico.

5

11- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 10, caracterizado porque se prefiere ácido fosfórico al 80%.

10

12- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa h) Se centrifuga o se filtra, se lava con agua y se seca.

15

20 13- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene diacereina con un rendimiento del 90% al 93%, de una pureza promedio de alrededor de 99.17%, un contenido de aloë-emodina de alrededor de 7 ppm a 10 ppm y un contenido de cromo de alrededor de 20 ppm a 25 ppm.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX 2004/000058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C 66/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC, WPI, CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO2004/050601A (SYNTECO), 17-06-04 the whole document	1-13
A	WO96/24572A (STEBA BEHEER), 15-08-96 claim 1 cited in the application	1-13
A	US5391775A (CARCASONA et al), 21-02-95 column 5	1-13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 September 2004 (14.09.04)Date of mailing of the international search report
29 September 2004 (29.09.04)Name and mailing address of the ISA/
S.P.T.O.
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/MX 2004/000058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2004050601 A	17.06.2004	none	-----
WO 9624572 A	15.08.1996	CA 2187210 A EP 0754173 AB JP 9511766 T US 5756782 A IL 117047 A CH 689279 A AT 178882 T DE 69602062 D ES 2132872 T GR 3030759 T	15.08.1996 22.01.1997 25.11.1997 26.05.1998 06.12.1998 29.01.1999 15.04.1999 20.05.1999 16.08.1999 30.11.1999
US 5391775 A	21.02.1995	FI 922930 A CA 2072283 AC HU 61263 A EP 0520414 AB IE 922046 A DE 4120989 AC CZ 9201948 A PL 295006 A AU 1848492 A ZA 9204644 A JP 5186394 A JP 8025955 B AU 645208 B SK 194892 A AT 135341 T DK 520414 T ES 2084877 T GR 3019321 T IE 72526 B RU 2104996 C TW 400333 B US 6624192 B	26.12.1992 26.12.1992 28.12.1992 30.12.1992 30.12.1992 07.01.1993 13.01.1993 22.02.1993 11.03.1993 31.03.1993 27.07.1993 13.03.1996 06.01.1994 08.02.1995 15.03.1996 01.04.1996 16.05.1996 30.06.1996 23.04.1997 20.02.1998 01.08.2000 23.09.2003

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/MX 2004/000058

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 66/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CAS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P,X	WO2004/050601A (SYNTECO), 17-06-04 todo el documento	1-13
A	WO96/24572A (STEBA BEHEER), 15-08-96 reivindicación 1 citada en la solicitud	1-13
A	US5391775A (CARCASONA et al), 21-02-95 columna 5	1-13

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

14 Septiembre 2004 (14.09.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

29 SEP 2004

29.09.2004

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Funcionario autorizado

P. Fernández Fernández

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono + 34 91 3495352

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/MX 2004/000058

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO2004050601 A	17.06.2004	NINGUNO	-----
WO 9624572 A	15.08.1996	CA 2187210 A · EP 0754173 AB JP 9511766 T US 5756782 A IL 117047 A CH 689279 A AT 178882 T DE 69602062 D ES 2132872 T GR 3030759 T	15.08.1996 22.01.1997 25.11.1997 26.05.1998 06.12.1998 29.01.1999 15.04.1999 20.05.1999 16.08.1999 30.11.1999
US 5391775 A	21.02.1995	FI 922930 A CA 2072283 AC HU 61263 A EP 0520414 AB IE 922046 A DE 4120989 AC CZ 9201948 A PL 295006 A AU 1848492 A ZA 9204644 A JP 5186394 A JP 8025955 B AU 645208 B SK 194892 A AT 135341 T DK 520414 T ES 2084877 T GR 3019321 T IE 72526 B RU 2104996 C TW 400333 B US 6624192 B	26.12.1992 26.12.1992 28.12.1992 30.12.1992 30.12.1992 07.01.1993 13.01.1993 22.02.1993 11.03.1993 31.03.1993 27.07.1993 13.03.1996 06.01.1994 08.02.1995 15.03.1996 01.04.1996 16.05.1996 30.06.1996 23.04.1997 20.02.1998 01.08.2000 23.09.2003